

LE TRAITEMENT DU LUPUS TUBERCULEUX ET DE CERTAINES TUBERCULOSES PAR LA VITAMINE D₂ (CALCIFEROL), RÉSULTATS ET PERSPECTIVES D'AVENIR.

PROF. JACQUES CHARPY

III.^a CONFERÊNCIA

Messieurs,

Je me propose de vous exposer aujourd'hui, comme je l'ai déjà fait dans différentes villes du Brésil, le but et les résultats des recherches que j'ai entreprises en 1940, pour le traitement du lupus tuberculeux par la vitamine D à doses fortes. Dans la deuxième partie de mon exposé, je tâcherai de dégager la signification de cette thérapeutique et d'envisager quels sont les espoirs, qu'elle peut légitimement faire naître, pour la guérison d'autres localisations de la tuberculose.

HISTORIQUE

L'utilisation de la vitamine D à hautes doses dans le traitement de certaines tuberculoses est apparue, lors de mes premières publications, comme une véritable nouveauté; et, de fait, l'idée qui l'avait inspirée découlait d'une remarque clinique originale, et procédait d'une conception opposée à celles, jusque là classiques. Il faut néanmoins noter que ce nouveau traitement s'apparentait à des faits empiriquement connus depuis longtemps: en particulier à l'action, dans certaines formes de tuberculose, du soleil, et d'autre part, de l'huile de foie de morue.

Je ne puis ici citer en détail les différentes étapes de l'histoire thérapeutique de l'huile de foie de morue. Qu'il me suffise de rappeler qu'elle était couramment prescrite, au siècle dernier, dans les affections qu'on appelait "scrofuleuses", et que vers

1840 même, un médecin de l'Hôpital St-Louis, à Paris, Emery, avait cliniquement bien établi que l'huile de foie de morue pouvait parfaitement guérir le lupus, pourvu qu'on l'administrât aux doses énormes de 1 litre par jour. Cette façon de faire n'allait pas, on le pense bien, sans inconvénients, et finalement ne prévêlut pas.

Depuis cette époque, les progrès furent lents. Et cela vient surtout de différents préjugés, qui dominèrent les esprits médicaux jusqu'à nos jours:

Ainsi la vitamine D, principe actif de l'huile de foie de morue ne fut étudiée qu'en fonction de sa propriété de fixation du Ca. Cette conception était exacte, mais beaucoup trop étroite; et si elle s'accordait avec un autre préjugé, à savoir que les lésions tuberculeuses, pour guérir ont besoin de s'imprégner de sels calcaires, elle se heurtait par contre aux constatations cliniques, qui montraient les dangers des mutations calciques déclenchées par de grosses doses de vitamine D.

En somme, tous les efforts des médecins se brisaient contre ce paradoxe: vouloir calcifier, et ne pouvoir le faire sans danger.

Les risques d'intoxication venaient en grande partie des impuretés de la vitamine D, mais on ne le savait pas assez. Et lorsqu'à la suite d'une série remarquable de travaux chimiques, Bourdillon et Windaus à peu près simultanément en 1932 isolèrent la vitamine D₂ cristallisée pure, les médecins ne virent pas tout de suite le parti qu'ils pouvaient tirer de cette très grande découverte.

Ce fut un hasard qui apprit à Harnapp que la dose de 15 mgr. n'était pas toxique pour le nourrisson rachitique — ce qui cadrerait avec les travaux expérimentaux de l'école américaine de Reed, de Chicago. C'est par hasard également qu'en 1941, divers auteurs français, Turon, Jacquelin, Forestier purent constater l'action très favorable d'une dose de 15 mgr. de vitamine D dans les sérites tuberculeuses.

Dans le domaine de la tuberculose cutanée, je ne connais aucune publication antérieure à mes recherches. La technique que j'ai proposée a été conçue en 1940, à peu près telle d'emblée qu'elle fut ensuite appliquée; je l'expérimentais sur moi la même année, puis dès 1941 des lupiques. L'idée directrice en était simple et assez naïve, et découlait de l'action connue de l'héliothérapie générale chez les lupiques selon la technique de Rollier, depuis longtemps classique en Suisse. Chez ces malades astreints dans des centres spéciaux à des cures de nudisme et d'insolation prolongée, il semblait logique d'admettre que l'action favorable, et parfois décisive, observée sur les lésions tuberculeuses isolées de la peau, pourtant soigneusement exclues du champ d'insolation, venait de la transformation en vitamine D des stéroïdes du reste du tégument. Mais le fonctionnement plusieurs heures par jour de cette vaste usine cutanée d'un mètre carré environ de surface, ne pouvait aboutir qu'à la fabrication d'une quantité très importante de vitamine D, et sans commune mesure avec les doses ridiculement faibles employées en thérapeutique. Ne pourrait-on pas obtenir les mêmes résultats, beaucoup plus simplement, en administrant aux malades, en quantités systématiquement fortes, la vitamine D₂ pure, dont il semblait qu'ils tirassent leur guérison? La seule réserve, à priori, était que cette façon de faire ne fût pas dangereuse, et, en particulier qu'elle n'aménât pas de mutations calciques importantes. Bien que les travaux allemands et américains, déjà cités, fussent à ce point de vue rassurants, ce fut pour apprécier ce risque que je fis, sur moi-même, un essai préliminaire, dont les résultats furent concluants.

Il est capital de noter que cette conception d'une thérapeutique diffère essentiellement, et s'oppose même en quelque sorte, au principe qui avait inspiré presque toutes les recherches entreprises depuis 1929. Ces recherches visaient toutes à calcifier les lésions tout en se gardant des accidents toxiques. J'ai toujours désiré, par contre, éviter soigneusement ces calcifications, persuadé que l'hélio-thérapie, lorsqu'elle est ménagée et progressive, ne guérit pas par ce processus; que la calcification d'un tissu tuberculeux ne représente qu'un pis-aller, qu'un masque de guérison; mais que toute lésion bacillaire, quelle qu'en soit la situation, quelle qu'en soit la forme anatomique peut guérir complètement sans calcification, comme Lacnec a été le premier à l'affirmer, et comme cela a été maintes fois constaté depuis; et que c'est cela le but que doit se proposer la thérapeutique.

Je pense apporter aujourd'hui des preuves, qu'en ce qui concerne le lupus, l'application correcte de "ma" technique aboutit régulièrement à ce résultat d'une guérison anatomique, sans calcification, et j'ajouterai, sans modification importante, ni durable, du métabolisme calcique. Je pourrais dire, aussi, sur quoi s'appuie ma conviction que le problème n'est pas différent pour d'autres formes de tuberculose.

TECHNIQUE DU TRAITEMENT

Le principe de la technique de traitement est l'administration, par la bouche de vitamine D₂, chimiquement pure, en solution alcoolique, par des doses unitaires de 15 mgr. renouvelées de 3 à 1 fois par semaine pendant plusieurs mois consécutifs.

Mon expérience personnelle, de 5 années pleines, qui concerne une centaine de lupus tuberculeux suivis de bout en bout, une quarantaine d'autres vus épisodiquement, et plusieurs milliers de malades de diverses sortes, me permet de donner les précisions suivantes:

1 — Les doses de vitamine D doivent être fortes au début, puis moyennement fortes, mais surtout régulières, et prolongées longtemps.

Le schéma — 3 doses la première semaine — 2 doses chacune des 3 semaines suivantes — peut être conservé pour la plupart des malades. Ce schéma est susceptible d'atténuations ou de modifications selon ce qu'on observe. Des doses plus fortes risqueraient chez un certain nombre de malades, de déclencher des accidents d'intolérance. *La régularité dans le temps de l'apport vitaminique est beaucoup plus importante que l'augmentation des doses.*

La vitamine D semble plus active par la bouche, à condition, bien entendu, d'être absorbée.

La solution alcoolique est en moyenne beaucoup plus efficace que la solution huileuse.

2 — *La durée du traitement doit être longue.* La clinique apprend que lorsqu'on s'arrête trop tôt, même si la guérison est apparemment parfaite, des récurrences peuvent se produire, et l'anatomie pathologique (Mayoux et Martin) nous explique pourquoi. Actuellement je suis d'avis de poursuivre avec une dose de 15 mgr. par semaine pendant au moins un an.

3 — Si l'on veut que cette imprégnation vitaminique ait une action optimale, les malades doivent être soumis à certaines conditions d'hygiène :

a) Il est indispensable, tout d'abord, que leur régime contienne $\frac{1}{2}$ à $\frac{3}{4}$ de litre de lait par jour.

b) Le régime, suffisant en quantité doit surtout être équilibré, à certains points de vue, et en particulier :

ne pas contenir d'excès de certaines matières grasses ;

ne pas être trop riche en Na Cl ;

ne pas être trop acide (lait et viande en excès) ;

ne pas comporter de pain complet.

Pour la pratique, on peut prescrire :

Régime suffisant, contenant $\frac{3}{4}$ de litre de lait par jour, un peu de viande, beaucoup de crudités. Alimentation très peu salée. Pas d'alcool, pas de pain complet. Pas de viande de porc, de charcuterie, de graisses cuites, de salaisons.

c) Autant que possible, les malades doi-

vent avoir une vie aérée, et ne pas rester inactifs.

d) Il est important enfin de soigner les foyers dentaires qui peuvent être le point de départ de mutations calciques.

RÉSULTATS DANS LE LUPUS

Cette thérapeutique a bouleversé le pronostic habituel du lupus tuberculeux maladie considérée jusqu'ici comme incurable et dont la guérison régulière en série s'obtient maintenant en quelques mois.

Dans les cas les plus favorables l'action est spectaculaire : elle porte d'abord, et parfois dès le premier jour, sur l'élément inflammatoire de la dermatose.

Les infiltrats tuberculeux, les lupomes sont les éléments qui résistent le plus longtemps à la thérapeutique. Ils pâlisent assez rapidement, mais il faudra plusieurs semaines ou même plusieurs mois, pour qu'on les voie se fragmenter, s'isoler, et enfin disparaître. Il est exceptionnel actuellement qu'on soit obligé d'adjoindre au traitement interne une destruction locale des lupomes résiduels.

La plus ou moins grande abondance des infiltrats tuberculeux, rend compte du comportement différent des diverses formes anatomocliniques :

Résultats extrêmement brillants dans les formes ulcérées ; un peu plus lents dans les formes tumides, cedémateuses et congestives plus lents encore dans les lupus plans érythémato-nodulaires, qui sont pourtant d'aspect bénin.

Il convient de noter la grande docilité des lésions muqueuses qui disparaissent très rapidement.

Les adénopathies enfin, et les réactions lymphangitiques s'effacent et se résorbent au cours du traitement : il est parfois utile, dans ces cas, de ponctionner les collections "froides", et de soigner parallèlement les infections banales qui peuvent être associées, dans les localisations ganglionnaires tributaires d'orifices naturels.

Cette action thérapeutique doit toujours s'ébaucher dès le début du traitement — et être évidente au quinzième jour. S'il n'y

a aucun résultat à ce moment, il faut penser à quelque chose d'anormal: un défaut d'absorption de la vitamine, par insuffisance biliaire, par exemple; un défaut de perméabilité tissulaire, par excès de Chlorure de Na, ou la coexistence d'une syphilis associée, qui naturellement devrait être traitée parallèlement.

RÉACTIONS TUBERCULINIQUES ET SÉDIMENTATION

Je ne puis m'étendre ici sur l'étude des *réactions tuberculiniques* au cours du traitement. Elles n'apportent pas d'enseignement formel. On peut dire que d'une façon générale, ces réactions s'atténuent légèrement par la thérapeutique, mais qu'elles ne disparaissent qu'exceptionnellement. D'autre part, on ne peut établir de pronostic d'après l'importance primitive de ces lésions.

La sédimentation globulaire est un test inconstant, et qui ne fournit aucun élément intéressant pour la réussite de la thérapeutique.

LA QUESTION DE LA GUÉRISON DU LUPUS

La question de la guérison du lupus a donné lieu, lors de mes premières publications, à des controverses, qui ont actuellement perdu de leur intérêt et de leur acuité. Amélioration clinique, disaient les sceptiques; mais s'agit-il bien de guérisons véritables?

La guérison clinique n'est pas douteuse. Le recul du temps permet de l'affirmer. J'ai une trentaine de malades guéris depuis plus de 4 ans, et une quarantaine depuis 3 ans.

La guérison anatomique n'est pas davantage douteuse. J'en ai personnellement apporté la démonstration dans quelques cas, dont les cicatrices enlevées chirurgicalement en totalité, n'ont montré aucune lésion résiduelle virulente à l'examen microscopique, ni à l'inoculation au cobaye.

Le processus anatomique de guérison est très intéressant à considérer; il a donné lieu à différents travaux, parmi lesquels les travaux lyonnais de Vachon et Féroldi d'

une part, ceux d'Henri Martin, d'autre part. Ces travaux concernent des lésions cutanées, mais aussi et surtout des lésions muqueuses, qu'il est beaucoup plus facile de biopsier. Les résultats sont d'ailleurs absolument comparables d'une forme à l'autre. Voici les conclusions de H. Martin, concernant l'examen d'une centaine de biopsies de lésions lupiques muqueuses:

L'aspect de la lésion, avant tout traitement, montre un épithélium cylindrique, tantôt normal, tantôt ulcéré ou atrophique, le plus souvent hypertrophique. Audessus, se voient les éléments spécifiques de la lésion: follicules tuberculeux classiques, le plus souvent très nets, nombreux, disséminés ou groupés. Les cellules épithélioïdes et lymphoïdes sont abondantes, surtout les premières; les cellules géantes par contre sont rares, disséminées çà et là. La caséification a été rencontrée dans un quart des cas, c'est-à-dire beaucoup plus souvent qu'il n'est classique de le dire. Enfin, dans le tissu conjonctif les éléments inflammatoires prolifèrent formant autour des vaisseaux des traînées plus ou moins nettes.

Au cours du traitement, les lésions passent par trois stades successifs:

Au stade primaire, toute ulcération de l'épithélium de revêtement disparaît; les éléments tuberculeux tendant à se raréfier. De nouveaux éléments apparaissent, avant que les anciens n'aient disparu, et la coupe, de ce fait, prend un aspect bigarré: Les follicules ont tendance à se dissocier, et les cellules épithélioïdes moins nombreuses se groupent en plaques, en infiltrats, avec parfois leur centre en voie de nécrobiose. Les cellules géantes deviennent plus rares, ou exceptionnellement, au contraire, extrêmement abondantes. Le caseum a disparu. Par endroits apparaissent des plages constituées de lymphocytes et de plasmocytes. Un peu partout dans un tissu conjonctif inflammatoire apparaissent des néo-vaisseaux.

Stade secondaire. Sous une muqueuse normale, on trouve une nappe uniforme lympho-plasmocytaire dense, homogène, avec seulement de rares cellules épithélioïdes. Un tissu fibreux de sclérose jeune peu dense

soutient des capillaires assez nombreux cerclés parfois par un anneau scléreux.

Au stade tertiaire enfin, sous la muqueuse normale, on voit quelques éléments glandulaires; tout élément spécifique tuberculeux a disparu. L'infiltration plasmio-lymphocytaire a regressé. Le tissu conjonctif est lâche, sans trace de sclérose.

Ainsi le fait le plus caractéristique est la disparition des éléments tuberculeux spécifiques, et *sont remplacés par une infiltration lympho-plasmocytaire*, qui ne permet pas, à ce moment, de faire sur coupe, sans le contexte clinique, le diagnostic entre la nature tuberculeuse ou syphilitique, par exemple, de la lésion primitive.

La deuxième caractéristique est la *reconstitution*, à la place de la lésion, d'un tissu en tous points normal; cette reconstitution demandant pour être complète un temps qui est variable d'un cas à l'autre depuis 2 mois dans les cas très favorables, jusqu'à 1 an ou 2 ans même, et qui excède de toutes façons la guérison clinique apparente; d'où la nécessité de prolonger le traitement plusieurs mois après cette guérison apparente.

En particulier, la guérison n'est pas due à un étouffement par la sclérose: si un tissu fibro-élastique jeune apparaît au stade secondaire, il disparaît bientôt complètement, comme l'ont montré les recherches sur coupes colorées au trichrome.

D'autre part, les recherches histologiques spéciales et microchimiques permettent d'affirmer que les *précipitations et les imprégnations calcaires sont constamment absentes de ces guérisons anatomiques*. Le traitement guérit, mais il ne guérit pas en calcifiant.

Et de cette dernière conclusion, je desire rapprocher la notion suivante, à savoir qu'avec la posologie employée, et dans les conditions où j'ai opéré, les dosages renouvelés n'ont jamais montré une modification appréciable de la calcémie, mais assez souvent une augmentation de la phosphorémie.

Cette notion est confirmée par d'autres auteurs. Le traitement par la vitamine D guérit le lupus, sans amener de modifications importantes et durables de l'équilibre calcémique et sans précipitations calciques de la peau. C'est ce que j'ai toujours pensé,

et toujours désiré faire. Mais, d'autre part, le traitement ne guérit pas davantage par un processus d'englobement fibreux; il reconstitue un tissu sain normal à la place de la lésion tuberculeuse. C'est là un fait de la plus haute importance et entièrement nouveau, qui indique une spécificité d'action de la vitamine D, et qui autorise les plus grands espoirs.

INDICATIONS EN DEHORS DU LUPUS

Examinons maintenant rapidement les indications en dehors du lupus:

1) *La tuberculose verruqueuse*, affection particulièrement virulente et riche en bacilles, guérit complètement en 3 ou 4 mois de traitement.

2) *Les ulcères tuberculeux de la bouche*, accompagnant des tuberculoses pulmonaires cavitaires graves, qui font le pronostic. Le traitement est toujours utile, rarement décisif, (1 fois sur 6). Il doit être complété par une thérapeutique locale caustique.

3) *Gommes tuberculeuses et adénopathies* donnent des résultats parfaits, sous les réserves que j'ai faites déjà, c'est-à-dire, en ponctionnant s'il y a lieu; et en soignant les infections secondaires.

4) *L'érythème induré de Bazin*, tuberculide à pathogénie vasculaire exige qu'on associe à la vitamine D, le repos et une médication vaso-dilatatrice ou trophique. L'adjonction de très hautes doses de vitamine C est ici particulièrement indiqué.

5) Il est remarquable de noter que notre thérapeutique par la vitamine D n'a aucune influence sur le *lupus érythémateux*. On a même parfois observé l'apparition d'un lupus érythémateux en cours de traitement.

6) *Dans les autres localisations de la tuberculose*, l'expérience est encore loin d'être suffisante. Je ne signale ici pour l'instant que la quasi-épandémie des guérisons dans les *orchio-épididymites tuberculeuses*, prises à temps et dans certaines tuberculoses urinaires; dans la plupart des tuberculoses oculaires, dans les formes même graves de tuberculose ostéo-articulaire, surtout chez l'enfant; enfin l'action très efficace dans

la plupart des *sérites tuberculeuses* (pleurésies, péritonites...)

7) *Le psoriasis*, contrairement aux conclusions de divers travaux américains ou français, ne constitue pas une bonne indication du traitement.

8) Par contre, les éruptions cutanées de *lichen plan* disparaissent très rapidement.

9) D'après Montel, enfin, la *lèpre* trouverait dans la vitamine D un élément d'appoint digne d'intérêt. Je n'ai pas d'expérience personnelle de la question.

Tels sont, Messieurs, les faits parfaitement établis actuellement du point de vue de la Clinique expérimentale humaine.

On peut les schématiser en disant que :

L'apport de doses importantes, mais non excessives de vitamine D, dans des conditions déterminées, amène la guérison régulière et constante de certains foyers tuberculeux, et d'autre part aussi de certaines affections, dont les rapports avec la tuberculose ne sont pas démontrés, ni même vraisemblables.

Et la question importante qui se pose est de savoir si l'action antituberculeuse ainsi mise en évidence n'est valable que pour les cas envisagés, ou si elle est applicable à toutes les formes de tuberculose, et en particulier aux *localisations pulmonaires du Bacille de Koch*, qui en constituent le "drame" le plus fréquent et le plus affreux.

Je vous demande, Messieurs, de comprendre quelle prudence doit être la mienne, en cette matière: je ne suis qu'un médecin de la peau, et qui ne devrait examiner que la surface des gens et des choses.

A cette question, que je me suis néanmoins posée, avant bien d'autres, je crois qu'il n'est pas actuellement possible d'apporter une réponse anatomo-clinique précise par oui ou par non. Le stade de l'expérimentation clinique est à peine commencé; et le problème est très complexe.

Des essais entrepris, dont j'ai eu connaissance, et surtout de ceux que j'ai personnellement inspirés ou dirigés, et qui sont inédits, il est permis actuellement de retenir, dans la plupart des cas, une *influence favorable et parfois décisive de la vitamine D*.

Ce sont là des *faits positifs*, qui ont de l'importance. Mais d'autre part, il est évident que la technique et la posologie valables dans le lupus ne sont pas capables de guérir régulièrement les formes évolutives graves de la tuberculose pulmonaire. Enfin, si on veut forcer les doses, on risque d'aboutir à des accidents d'intolérance, ou à des effets différents de ceux qui sont obtenus à des doses plus faibles dans d'autres localisations de la tuberculose.

Sous cette forme condensée, la vérité actuelle semble donc assez décevante. En réalité, j'ai des raisons personnelles très sérieuses d'espérer; et bien que je ne puisse pas encore vous rapporter les résultats et les détails d'une expérimentation nouvelle en cours, qui n'est pas terminée, je vais m'efforcer de vous exposer comment il faut, à mon avis, concevoir l'action antibacillaire de la vitamine D2 et dans quelles directions il faut compléter et modifier notre thérapeutique du lupus pour en améliorer la valeur et en étendre les indications. Il reste bien entendu que cet exposé comporte une part importante d'hypothèses, qui ne vaudront que par la régularité des réponses cliniques qui en découleront.

DONNÉES CHIMIQUES

Il n'est pas possible d'ébaucher seulement l'étude chimique de la vitamine D, qui nécessiterait de longs développements.

Je veux simplement faire remarquer:

1) *Qu'il existe différentes techniques de préparation de la vitamine D2*. Elles devraient en principe, aboutir au même produit, puis qu'il s'agit d'un corps chimiquement défini. L'expérience prouve pourtant que les préparations mises à la disposition des médecins n'ont pas rigoureusement les mêmes effets, et ne sont pas biologiquement superposables. La qualité du solvant intervient sans doute pour une part. Et c'est pourquoi il est nécessaire de bien préciser que les résultats rapportés plus haut, et très généralement confirmés en France, ont été acquis avec un produit français, le *Stérogyl 15 Roussel, en solution alcoolique*. Les divergences observées, surtout à

l'étranger (en particulier en Angleterre), proviennent sans doute d'une différence de produits.

2) *L'absorption de la vitamine* par voie digestive se fait parfaitement sous réserve que la fonction biliaire soit intacte, ou qu'on administre en même temps les sels biliaires. L'assimilation par voie parentérale en solution huileuse semble également bonne. Toutefois quelle que soit la voie d'introduction, l'intégrité de la cellule hépatique est nécessaire à une complète assimilation, et chez les cirrhotiques par exemple, l'effet de la vitamine ne se fait pas sentir.

La question du solvant a une importance considérable. Madame Randoïn a depuis longtemps signalé que si l'on donne, dans du lait, d'une part, une solution de calciférol dissous dans du propylène-glycol et d'autre part, une solution de calciférol dans une huile, on constate que c'est dans la première de ces solutions que l'activité est la plus grande. En clinique humaine, sur les lésions tuberculeuses visibles, la supériorité habituelle de la solution alcoolique est évidente. D'autre part, d'après une expérience personnelle, il est très vraisemblable, sinon parfaitement démontré, que les solutions huileuses par la bouche ont une influence plus importante et plus durable sur l'équilibre calcémique que les solutions alcooliques.

FONCTIONS BIOLOGIQUES DE LA VITAMINE D

L'action biologique de la vitamine D est complexe:

Je n'ai pas besoin de rappeler sa *fonction antirachitique*, qui s'exerce à doses minimes sur l'absorption intestinale du Ca et du P. Le problème qui se pose à nous est différent: en effet les travaux des physiologistes modernes ont établi que:

L'action de la vitamine D n'est pas la même, selon que la dose est optimale, en surdosage modéré ou en surdosage toxique;

d'autre part que *les mêmes doses ont des effets variables* suivant les conditions de l'expérimentation: l'âge du sujet, son équilibre endocrinien, le régime alimentaire auquel il est soumis, sa plus ou moins grande

dépense physique, sont autant de facteurs susceptibles d'intervenir pour modifier l'action d'une dose déterminée de vitamine D. Ces notions expérimentales se retrouvent en clinique humaine, et d'une façon plus complexe et plus nuancée, comme l'a montré le Professeur Leriche, dans le très bel ouvrage qu'il a consacré à la physio-pathologie osseuse.

La question des doses de Vitamine D chez l'animal d'expérience

Ceci étant bien précisé, examinons quelles sont les données de l'expérimentation chez l'animal, à qui on administre la vitamine D à doses variables.

Chez l'animal jeune, la dose thérapeutique faible augmente le P plasmatique, et d'autant mieux que le taux de ce P est bas primitivement, comme c'est le cas chez les animaux rachitiques. Le même résultat ne s'obtient qu'avec des doses beaucoup plus fortes chez l'animal adulte (Harrison et Harrison, 1941; Clemens et Brull, 1944).

Chez le chien, la dose de 1/2 mgr/Kg/jour peut pratiquement être renouvelée indéfiniment. Elle peut donner lieu, il est vrai, à de légères calcifications viscérales, mais celles-ci sont transitoires (Reed).

Chez le rat, la croissance et l'augmentation pondérale ne se font plus, si l'on emploie des doses supérieures à 2,5 mgr/Kg/jour. Ces troubles constituent un des symptômes principaux de l'intoxication par la vitamine D (Jones, Jung).

Les très hautes doses (plusieurs dizaines de mgr/kg/jour chez le chien), entraînent une *hypercalcémie*, et, contrairement à ce qu'on observe avec la parathormone, une *hyperphosphorémie*; alors que le *dihydro-tachystérol*, produit intermédiaire de l'irradiation de l'ergostérol, dont l'emploi a été préconisé, sous le nom d'AT 10, par les Allemands, contre la tétanie, a la propriété d'élever la calcémie, et d'abaisser la phosphorémie (Clemens et Brull, 1944; Welti 1944).

L'*hypercalcémie* produits par la vitamine D, est due à une *augmentation de l'absorption intestinale du Ca*; elle est en proportion du Ca fourni par l'alimentation, même chez

l'animal parathyroéoprive, ou néphrectomisé. (Jones, Rapoport et Hodes, 1930; Bauer 1932; Tweedy et coll. 1939). Toutefois, avec des doses très fortes, l'hypercalcémie peut s'observer même chez des animaux qui ne reçoivent pas de calcium dans leur régime; elle provient alors de l'os. (Shelling et Asher, 1932; Raab et Cohn, 1934). Cette fuite calcique peut aboutir à la longue à une *ostéite fibreuse kystique*, identique à celle produite par les fortes doses de parathormone. (Brüll; Mac Junkin).

Différents auteurs ont noté d'autre part que les grosses doses de vitamine D augmentent expérimentalement la *calciurie* (Brow et Scholl; Shelling) et la *phosphaturie* (Albright, Bloomberg, Drake et Sulkovitch).

Enfin, les doses toxiques de vitamine D peuvent amener des *dépôts calciques dans les viscères*. Mais il n'est pas nécessaire pour cela qu'il y ait augmentation du Ca et du P plasmatiques. La condition essentielle paraît être qu'il y ait une lésion cellulaire préalable; et d'autre part, l'effet pathologique serait beaucoup plus marqué en cas d'insuffisance thyroïdienne. Le rôle de la thyroïde a donné lieu à des interprétations assez divergentes: peut-être est-il de faciliter l'élimination du calcium par le rein, et par le colon, et aussi d'intervenir dans le métabolisme du Cholestérol. *Le rein malade* serait particulièrement sensible aux effets toxiques de la vitamine; alors que s'il est sain primitivement, il faut administrer des doses de vitamine D vraiment énormes pour le léser directement.

La question des doses en clinique humaine

Les résultats obtenus en clinique sont, grosso modo, assez superposables à ceux que fournit l'expérimentation chez l'animal.

Chez le bébé et le jeune enfant, les doses de 5 à 30 mgr. accroissent constamment la rétention de Ca et de P (Schmidt et Greenberg). Une dose unique de 10 à 15 mgr. est toujours très bien tolérée (Harnapp). La tolérance va sans doute très au-delà (Ribadeau Dumas).

Comme accidents; on fait état d'une ob-

servation mortelle avec des doses faibles, observation qui nous semble très contestable (Tatcher); et d'autre part, dans une publication récente de Houet, de deux intoxications, d'ailleurs réversibles chez deux nourrissons tuberculeux, avec des doses très fortes (presque $\frac{1}{2}$ mgr./kg./jour pendant 65 jours consécutifs; solvant et produit non précisé).

Chez l'adulte, contradiction entre Schmidt et Greenberg, d'une part, qui admettent qu'une dose de 15 à 30 mgr. sans affecter la balance, conduit à une élimination calcique urinaire et non plus fécale; et d'autre part, Reginster et Thomas, qui concluent à l'opposé que 15 mgr. augmentent constamment la calciurie au détriment de l'os, et négativement le bilan. Les divergences viennent vraisemblablement d'une différence dans les conditions de l'expérience.

Les doses fortes aboutissent entre les mains de Reed, de Gounelle et Bachet, de l'anielle et de moi-même à des résultats du même ordre. A partir d'une certaine dose (dans $\frac{1}{10}$ des cas avec $\frac{1}{2}$ mgr./kg./jour pour Reed) apparaissent des accidents d'intolérance: anorexie, vomissements, amaigrissement, vertiges, céphalée, douleurs. Ceux-ci s'accompagnent d'une calcémie élevée, à laquelle vient s'associer le plus souvent, dans un deuxième temps, un taux d'urée sanguine très anormal (l'anielle), sans hypertension, ni oedème, ni albuminurie. MM. Gounelle et Bachet ont montré que sauf l'amaigrissement, ces accidents d'intolérance qui apparaissent avec la vitamine per os, n'ont pas lieu si on l'administre par voie parentérale.

M. Langeron et ses collaborateurs ont, d'autre part observé chez trois pleurétiques sur 12 malades (ceux-ci étant au repos absolu, 1 litre de lait avec un régime substantiel) une hypercalciurie importante, avec dans deux cas hyperphosphatasémie, et calcémie paranormale; tous signes que les auteurs attribuent à un syndrome d'hyperparathyroïdie réactionnelle.

Mon expérience personnelle qui porte sur un très grand nombre de malades, autorise les précisions suivantes:

Les mutations calciques, au cours de la vitaminothérapie, sont beaucoup plus fuga-

ces, et finalement moins importantes avec les solutions alcooliques qu'avec les solutions huileuses. Divers facteurs les favorisent: l'acidité du régime, la sédentarité ou l'inactivité physique, l'instabilité thyroïdienne, les lésions osseuses et dentaires, l'administration des sels de Ca en excès, surtout par voie intraveineuse, peut-être les antécédents pleuraux. *Il existe manifestement des susceptibilités individuelles.*

Ces mutations calciques, si elles interviennent chez des sujets déjà décalcifiés, et soumis à un régime calcique insuffisant, pourraient aboutir à la longue, à une déminéralisation grave du squelette, et peut-être même à une ostéite fibreuse kystique. Elles se traduisent par de l'asthénie, et des douleurs osseuses et musculaires. Enfin elles peuvent être l'occasion de précipitations calciques atypiques, en des points divers de l'organisme.

Les doses que j'emploie couramment (135 mgr. le 1^{er} mois, 60 à 120 mgr. les mois suivants), concurremment avec les prescriptions d'hygiène déjà précisées, ne donnent jamais d'accidents d'intolérance, ni d'hypercalciurie chez les malades dont l'activité physique est suffisante.

Exceptionnellement, chez des sédentaires ou des malades graves confinés au lit, les mêmes doses, et surtout *des doses plus fortes* (plus de 10 mgr. par jour, pendant plus de 1 à 2 semaines) peuvent donner deux types d'accidents:

1^{er} type: polydypsie, polyurie, hypercalciurie sans hypercalcémie.

2nd type: soit isolé, soit associé secondairement au type précédent: anorexie, nausées, vomissements, amaigrissement, manifestations nerveuses, dépressives, ou, au contraire, d'excitation. Ces signes d'intolérance du 2nd type, s'accompagnent d'une calcémie forte (120, 130 mgr./litre ou plus); en contre-partie, *je n'ai jamais vu une calcémie élevée ne pas donner de signes d'alarme.* La continuation du traitement peut même faire monter l'urée sanguine, jusqu'à un chiffre parfois élevé. On peut même voir *des néphrites* d'allure grave (j'en ai observé 3 fois avec cylindrurie, cellules rénales, albuminurie). Or, tous ces troubles,

même les plus graves d'apparence (dans un cas, la néphrite durait depuis 5 semaines, avec 1,50 gr. d'urée sanguine) disparaissent complètement avec la cessation du traitement; et il m'a semblé qu'on pouvait *tout en continuant le traitement*, les faire disparaître, parfois en 24 heures, *en donnant aux malades*, de préférence par la bouche une *médication alcalinisante*, comme le bicarbonate de soude ou la vitamine A, ou même paradoxalement le gluconate de Ca. Ces faits autorisent à se demander s'il ne s'agit pas de manifestations d'acidose *tout au moins d'acidose du tractus digestif.*

Le mécanisme intime d'action de la Vitamine D

Quant au mécanisme intime d'action de la vitamine D, il est très complexe, et encore plein d'inconnues. Je ne retiens ici que quelques notions fondamentales:

1) — *Parathyroïde et vitamine D* semblent avoir une certaine analogie d'action. Ce n'est là qu'une apparence:

On sait bien maintenant que la *parathyroïde* contrôle l'action du rein, qui régularise le taux de P plasmatique, en modifiant le seuil d'élimination des phosphates. Inversement d'ailleurs la phosphatémie retentit sur l'activité parathyroïdienne. Enfin c'est principalement par ce mécanisme rénal que la parathyroïde use l'os, et crée *secondairement* de l'hypercalcémie.

La vitamine D, à l'inverse de la parathyroïde, *n'agit sur l'os qu'à doses très fortes*; d'autre part elle *élève la phosphatémie*, au lieu de l'abaisser primitivement.

Enfin vitamine D et parathormone, contrairement à ce que l'on a longtemps cru, *sont indépendantes fonctionnellement*; elles n'agissent pas par l'intermédiaire l'une de l'autre: ainsi l'action de la vitamine continue à s'exercer chez les animaux parathyroïdectomisés. (Schelling et Asher) — Mais cette indépendance fonctionnelle n'empêche pas qu'il y ait *antagonisme fonctionnel*, en particulier dans l'action sur le squelette: l'ossification physiologique, d'après Éger et Titze ne peut se faire que s'il existe un équilibre entre les 2 substances.

2) — *Quel est le point d'attaque de la vitamine D?* Classiquement l'action principale serait intestinale et retentirait secondairement sur le rein. Mais n'est-ce par l'inverse? et d'autre part, cette action se fait-elle sentir primitivement sur le P, par contrecoup sur le Ca, comme la pense Brull, ou inversement, comme l'admet Nicolaisen?

Des expériences toutes récentes de Brull et Clemens, avec transplantations d'organes, ont apporté de la clarté à ces questions jusque là confuses, en montrant que *les points d'attaque de la vitamine D se multiplient avec l'augmentation des doses*; les doses physiologiques agissent de façon primitive et prédominante sur l'absorption intestinale du Ca et du P. *Les doses très fortes*, dites expérimentales, agissent *en plus et directement sur le rein*, pour augmenter l'excrétion du P; c'est-à-dire dans le même sens que la parathyroïde, mais moins intensément qu'elle, et indépendamment d'elle.

Quant à l'action de la vitamine D sur l'os, elle est encore enveloppée d'une grande obscurité (Policard): elle apparaît, grosso modo, comme calcificatrice, à petites doses; comme décalcificatrice, au contraire, à très grosses doses, jusqu'à produire une ostéite fibreuse kystique. L'action semble s'exercer directement sur les cellules osseuses, et pour Eger, l'os serait le point d'attaque principal de la vitamine.

3) — Signalons enfin, qu'en corrélation sans doute avec cette activité dans l'équilibre minéral, *la vitamine D retentit sur différents organes*:

Nous avons déjà vu que les grosses doses sont plus toxiques, s'il y a insuffisance thyroïdienne. Chez l'animal normal ces doses toxiques déclenchent une hyperactivité thyroïdienne de défense, qui à la longue, peut aboutir à la dégénérescence de la glande, et provoquer même la dégénérescence d'autres parenchymes: testicules, ovaires, surrénales...

L'ablation du thymus, chez le lapin et le cobaye, supprime les effets habituels de l'action de la vitamine D, qui pourtant prolonge la survie des animaux opérés.

Des travaux récents établissent que dans

certaines conditions cortico-surrénale et vitamine D ont une action analogue sur la résorption intestinale des sucres (Last).

D'autres signalent la stimulation de la médullo surrénale par l'ergostérol irradié à doses très fortes (Gineste), chez la souris (4 mgr./20 gr.); fait qu'il convient de rapprocher de l'action hypertensive tardive (par sensibilisation des fibres lisses à l'action de l'adrénaline), constatée chez le chien par d'autres auteurs (Handovsky et Goormaghtigh).

Et je rappelle enfin, l'antagonisme bien connu vitamine A: vitamine D, qui s'exerce surtout à grosses doses.

DÉDUCTIONS PRATIQUES

De tous ces faits disparates, souvent imprécis et parfois contradictoires, nous pouvons déduire quelques approximations utiles:

1 — La vitamine D, nécessaire à petites doses pour assurer l'utilisation correcte du Ca et du P, est capable, *dans d'autres conditions d'inverser son action*, et de provoquer d'importantes mutations calciques soit peut-être par absorption intestinale accrue, soit surtout par usure des réserves osseuses. Il n'est pas vraisemblable que ces mutations soient déclenchées ou entretenues *par un mécanisme parathyroïdien*. Quoi qu'il en soit, elles aboutissent le plus souvent à une *faute calcique et phosphatique par le rein*; elles conditionnent en partie, les *précipitations calciques* qui peuvent se produire, dans différents tissus, sous l'influence supplémentaire de conditions locales, passagères ou permanentes, parmi lesquelles il faut retenir la pauvreté circulatoire, et, surtout, l'existence de lésions préalables, tuberculeuses ou non.

2 — Ces mutations calciques peuvent se faire, et se font le plus souvent, *sans modifications notables de la calcémie globale*: de sorte que pour les déceler, *il est plus utile d'interroger la calciurie et la phosphaturie*, ou mieux, de faire des bilans calciques et phosphatiques que de doser le taux du Ca plasmatique.

L'augmentation de la calcémie s'inscrit assez souvent comme une mutation calcique

aggravée, soit par son intensité, soit par sa persistance dans le temps. Mais elle semble aussi pouvoir apparaître en dehors de toute modification importante de l'élimination rénale du Ca.

Toute calcémie anormalement élevée (120 mgr. et plus) s'accompagne de *signes cliniques d'alarme*; et l'ascension de l'urée sanguine, qu'on peut observer, ne survient que dans un deuxième temps et comme une complication d'une hypercalcémie forte (140 mgr.); sauf, bien entendu, le cas de néphrite préexistente.

3 — Pour déclencher ces différentes déviations du métabolisme phosphocalcique normal, il faut cliniquement, dans les conditions de notre technique, des doses, en solution alcoolique, de vitamine D, très supérieures à celles de conseillées, soit 135 mgr. le 1^{er} mois, 60 à 120 mgr. chacun des mois suivants. *Ces doses ne sont jamais dangereuses, dans ces conditions*, et ne donnent jamais lieu même à de menus incidents, chez les individus valides et actifs. *Avec des doses plus fortes, surtout en solution huileuse, surtout chez des malades alités il convient de faire attention: des antécédents pathologiques, en particulier rénaux, et peut-être pleuraux, des affections chroniques évoluant depuis longtemps, les états d'instabilité thyroïdienne et d'instabilité vago-sympathique, et même certains facteurs locaux d'une extrême banalité comme des caries dentaires, a fortiori des lésions osseuses, peuvent déterminer des susceptibilités aux doses un peu fortes, surtout si le régime alimentaire est mal équilibré. Asthénie, douleurs osseuses ou dentaires, anorexie, amaigrissement, intolérance digestive, signes urinaires, constituent autant de symptômes cliniques d'alarme, qui doivent conduire à un contrôle urinaire et sanguin. L'équilibration du régime, et une médication alcaline par voie buccale (bicarbonate de Na, ou mieux vitamine A, si celle-ci est bien tolérée par le foie) constituent des moyens pratiques de continuer le traitement, en freinant, ou en supprimant même ces accidents. Enfin, d'après Langeron, Cordonnier et leurs collaborateurs, les précipitations*

calciques locales relèveraient d'une médication insulínique.

4 — Mais que penser de l'intérêt thérapeutique de ces doses très fortes? Nos résultats son là pour répondre:

La vitamine D guérit anatomiquement et cliniquement certaines lésions tuberculeuses, sans qu'il soit jamais nécessaire, ni sans doute désirable de provoquer des modifications importantes et durables du métabolisme calcique. Lorsque ces modifications se produisent, si elles ne semblent pas gêner la guérison, rien ne prouve qu'elles la favorisent; il est même à peu près certain que les cicatrices auxquelles elles aboutissent, scléreuses et plus ou moins imprégnées de sels calcaires, ne valent pas celles qu'on peut obtenir dans d'autres conditions, et qui réalisent une rénovation tissulaire à peu près parfaite.

En résumé, ces doses très fortes ne sont pas utiles; et d'autre part elles sont dangereuses:

Dangereuses a divers titres: elles sont susceptibles de créer de calcifications atypiques. Mais aussi, et simultanément, de décalcifier le squelette, et d'autant plus gravement que celui-ci est déjà entamé, ce qui est le cas pour toutes les populations sous-alimentées par la guerre.

Elles sont susceptibles enfin, plus ou moins rapidement d'exalter dangereusement les différents parenchymes de l'économie, jusqu'à les "forcer", et parfois irrémédiablement. Les susceptibilités individuelles de tel ou tel type de cellules, rendent compte de la diversité des réponses, selon des cas. Pratiquement, c'est au rein surtout que se trouve le danger; accessoirement au corps thyroïde et a la médullo-surrénale.

On ne saurait trop insister sur les conséquences pratiques de ces conclusions: la posologie que j'ai proposée dans le *lupus* correspond a un surdosage modéré: elle s'appuie sur une expérience clinique très vaste; elle est toujours parfaitement tolérée et sans aucun danger. Mais a vouloir l'augmenter, on dépasse la marge de sécurité, et on court des risques. Ce n'est pas dans ce sens qu'il faut espérer améliorer notre traitement.

HYPOTHESES ET PERSPECTIVES

Pour améliorer ce traitement, il faut d'abord essayer de comprendre quelle est sa signification intime; et chercher s'il ne nous est pas possible de le compléter, en lui associant dans le temps un traitement biologique d'action synergique.

C'est à quoi je m'efforce depuis 2 ans.

Au terme de ce trop long exposé, je ne puis qu'indiquer très schématiquement les conclusions auxquelles je suis actuellement arrivé.

1) Une série d'arguments expérimentaux et cliniques permettent de penser que le traitement par la vitamine D aboutit à une *acidification des tissus de l'organisme*, sans provoquer simultanément de variations importantes de l'équilibre acide-base des humeurs. Dans un rapport spécial, fait en mai dernier, à la Société Française de Dermatologie, j'ai développé ce point de vue. Mais il est évident que cette notion ne permet pas de comprendre pourquoi ni comment guérit la lésion.

2) La calcémie ne varie pas au cours du traitement. Il ne faut pas en déduire que le calcium n'a pas de part à la guérison. Bien au contraire, il est certain que la fraction ionisée du Ca tissulaire augmente au cours de la vitaminothérapie et que cela imprime aux échanges des modifications importantes.

3) *Mais les modifications concomitantes du P tissulaire sont primordiales.* Elles "débordent" parfois dans le courant sanguin, ou l'on peut constater une augmentation de P. plasmatique.

Or la vitamine D constitue *physiologiquement* la forme clinique habituelle sous laquelle se transmet et se répartit dans les organismes animaux *l'énergie des radiations solaires*. Notre traitement est réellement — ce n'est pas une simple vue de l'esprit, ni une vaine formule un raccourci chimique de l'action solaire, source de toute énergie sur terre, et dont tout être vivant tire sa propre énergie vitale. Je noterai d'ailleurs, en passant, que c'est un *raccourci heureux*, en ce sens, qu'il permet l'économie de tous les réflexes nerveux, pour

la plupart nocifs, qui naissent dans la peau sous l'effet agressif des irradiations solaires trop prolongées ou trop intenses.

Mais de toutes façons, notre thérapeutique est une *thérapeutique énergétique*; et cela est l'évidence même. Or, des deux éléments, que modifie la vitamine D, il est non moins évident que ce n'est pas le calcium, mais bien le P qui accumule l'énergie.

L'ion Ca est par essence modérateur et statique; il apaise, il déprime; c'est le *frein spécifique des échanges* à travers les membranes, c'est l'équilibrant, par excellence, de la réactivité des cellules.

L'ion P, au contraire, le "Phosphorus mirabilis" des alchimistes du Moyen-Âge, est doué, sous sa forme "acide phosphorique", d'une aptitude tout-à-fait particulière à utiliser au maximum et à *mettre en réserve l'énergie*, qui est libérée au cours des réactions d'oxydation ou d'oxydo-réduction de la matière vivante. Et les travaux biochimiques les plus récents, en particulier les travaux de Cori, Haines, Kalckar et Lipmann, ont bien montré que la *liaison phosphatée*, la *phosphorylation* était un phénomène *d'une absolue généralité*; toutes les cellules quelles qu'elles soient, ont tendance à convertir en liaisons phosphatées riches, l'énergie libérée au cours du métabolisme, qu'il s'agisse du travail musculaire, du travail osmotique de résorption, de la synthèse des substances organiques; qu'il s'agisse du métabolisme anaérobie ou aérobie des glucides, de l'oxydation de l'oxyde pyruvique, de celle des acides α — cétoniques ou dicarboxyliques. On en est ainsi arrivé à la notion de "potentiel de groupe", en matière de liaisons phosphoriques (Lipmann), notion qui oppose les liaisons *pauvres* en énergie des ester-phosphates, aux liaisons *riches*, qui sont de divers types chimiques, et où l'énergie intramoléculaire se trouve *condensée et concentrée*.

Je crois, Messieurs, que ces notions biochimiques récentes sont de nature à jeter la plus vive clarté sur le mécanisme de l'action de la vitamine D dans les foyers tuberculeux. Le *foyer tuberculeux* m'apparaît de plus en plus, comme étant le *siège d'un*

compétition entre le métabolisme tissulaire, et le métabolisme du bacille, qui vit et "profile" de ce tissu. La vitamine D est le catalyseur de l'énergie, qui accumulée sous forme de liaisons phosphatées riches, permet au tissu de triompher dans cette compétition.

NOUVELLES RECHERCHES ET PERSPECTIVES

C'est cette conception, dont je ne méconnais pas le caractère hypothétique, qui, depuis plusieurs mois a guidé mes nouvelles recherches. Celles-ci sont, je m'empresse de le dire, encore complètement inédites, et la prudence nécessaire à tout travail scientifique m'oblige à ne pas les dévoiler encore, dans leurs détails.

Je puis vous dire simplement quel est le *principe de ces recherches*:

je me suis efforcé de compléter le traitement du lupus, sans augmenter sensiblement les doses de vitamine D administrées, en l'associant à d'autres thérapeutiques biologiques, qui ont pour but de faciliter d'une part les phénomènes d'oxydo-réduction, d'autre part la formation de liaisons phosphatées riches.

Ces essais sont faits en clinique humaine, avec, bien entendu, toute la prudence nécessaire; et je me suis fixé délibérément, a priori deux types de tests:

Tout d'abord la disparition plus ou moins rapide des bacilles de Koch, dans les lésions ou les sécrétions;

d'autre part, la guérison anatomo-clinique de manifestations tuberculeuses choisies parmi celles qui sont considérées comme rapidement mortelles, ou tout au moins habituellement incurables.

Je puis dire enfin que les résultats que j'ai déjà obtenus dans un certain nombre de cas semblent d'une régularité parfaite, et mieux que prometteurs.

Il n'est pas possible d'affirmer que je touche déjà au port; mais la terre ferme est là, que j'entrevois. Puissent les dédales, qu'il me reste à parcourir pour l'aborder, m'être pas trop complexes, et ne pas me jeter sur quelque récif imprévu.

Avant de terminer, Messieurs, je vous

demande encore la permission de vous soumettre quelques remarques.

La technique personnelle que je viens de vous exposer constitue dès maintenant, et sans le moindre doute, pour certaines formes de tuberculose, un progrès pratique par rapport aux moyens qu'on utilisait jusqu'alors. J'ai tenté dans la deuxième partie de mon exposé de vous dessiner la signification biologique de cette nouvelle méthode thérapeutique, et d'en déduire les promesses possibles dans un domaine plus vaste.

Il ne faut pas avoir peur des mots: *c'est là poser la question de la guérison médicale de la tuberculose.*

Que voilà une entreprise ambitieuse; on s'y attaque d'ailleurs de tous côtés; la forteresse tuberculose est aujourd'hui soumise à des assauts répétés. Qu'il suffise de rappeler les travaux américains sur la streptomycine, ceux qu'on consacre un peu partout, et en particulier en France, au bacillus subtilis, ceux qui ont été conçus à Montpellier à partir de la curieuse action dissolvante des champignons clitocybes, ceux enfin que j'ignore ou qui s'abritent derrière je ne sais quel rideau de fer.

De tous temps, guérir la tuberculose fut un rêve du médecin. Mais aujourd'hui, nous sommes, de toute évidence, parvenus à une étape des connaissances biologiques où cette guérison est dans la domaine du possible. Voilà une première raison d'espérer.

Parmi toutes les tentatives que je viens de citer, il est nécessaire de noter que la mienne est pour l'instant *la seule*, qui, en *clinique humaine*, donne, dans des cas déterminés, *des guérisons régulières et définitives*: deuxième raison d'espérer.

Et j'en trouve personnellement une troisième, dans le fait que la vitamine D, qui est la pièce maîtresse de notre action thérapeutique est une *substance physiologique*, et que l'organisme est capable physiologiquement de fabriquer en grande quantité, comme dans notre traitement. Les nouveaux moyens biologiques, que j'associe maintenant à la vitamine D, dans mes nouvelles recherches, sont également des *substances physiologiques*. Ce que tente, en somme, na thérapeutique, c'est d'apporter à l'organisme

malade, en quantités importantes, surabondantes pourrais-je dire, *les éléments même de sa défense normale*, momentanément débordée. Car n'est-ce pas une caractéristique essentielle de la tuberculose, que d'attaquer tous les sujets, et de ne triompher que chez un petit nombre d'entre eux? Et tous ceux, qui guérissent tout seuls, ne trouvent-ils pas en eux même les moyens de leur guérison?

C'est à résoudre ce problème, sur le plan biochimique, et avec le concours incessant de la clinique, que je m'efforce: je crois que ce plan de bataille est désormais réalisable. Je crois aussi que, puisqu'il met en oeuvre des moyens de défense physiologiques, il est susceptible de donner des résultats non seulement dans la tuberculose, mais dans d'autres maladies; et j'ai vu ainsi mes recherches s'orienter automatiquement, et presque malgré moi, dans des directions nouvelles et imprévues.

Il convient pourtant de faire une réserve: en admettant, ce que je souhaite et ce que j'espère, que quelqu'un nous apporte demain un traitement médical, qui stérilise régulièrement les lésions tuberculeuses humaines de leurs bacilles de Koch, est-ce que certaines de ces lésions ne risquent pas d'échapper à cette action, du fait de leur structure ou de leur localisation? Je pense en particulier à la phtisie pulmonaire, à la tuberculose fibro-caséuse, qui représente pourtant un des problèmes essentiels à résoudre. L'imperméabilité de certaines coques cavitaires, leur manque de vascularisation, leur faible participation à la vie du tissu dans lequel elles se sont creusées, et où elles peuvent néanmoins essaimer, ne sont-ce pas là des conditions habituelles, qui peuvent mettre ces lésions hors d'atteinte de toute thérapeutique générale? Et les caractéristiques même du tissu pulmonaire, son élasticité, sa mobilité, la fragilité de sa trame, ses tiraillements incessants, sa richesse en oxygène, les variations constantes de ses conditions physico-chimiques intérieures, tous faits qui sont la conséquence de la fonction respiratoire, sont autant de raisons qui rendent aléatoire l'espoir de guérir par

la seule voie interne. Les techniques actuelles de collapsothérapie médicale et chirurgicale ne sont pas encore mortes; elles ont des chances de survivre, associées avec les nouvelles thérapeutiques générales. Cette impression pessimiste — qui n'a d'ailleurs aucun caractère de certitude — n'est pas toujours aussi décevante qu'on le pourrait croire; car l'application d'un nouveau traitement interne actif à tous les cas dépistés dès leur début aurait pour effect certain d'empêcher pour la plupart l'évolution vers les formes excavées, qui remplissent aujourd'hui les sanatoria et les hôpitaux de tous les pays du monde.

Je voudrais enfin, Messieurs, faire une dernière remarque, en manière d'excuse pour l'imperfection de mes procédés de travail. Ceux-ci me sont, en partie, imposés par la modestie des moyens, dont je dispose, et qui se résument à peu près à ceci: le désir de mieux faire, et la confiance des malades. Il est curieux de constater que les résultats nouveaux, que j'ai pu vous exposer, ont été obtenus avec une substance qui était depuis plusieurs années à la disposition de tous les médecins, et qu'avaient expérimentée un grand nombre de savants réputés. Il y a là, sans doute, beaucoup de bonheur; mais c'est aussi le fait d'une pensée ingénue, qui s'étonnait de trouver la clinique en désaccord avec des faits, admis par tous, qui découlaient d'idées préconçues, et que semblait confirmer l'expérimentation sur l'animal. Il reste ainsi beaucoup d'idées préconçues en médecine, et dont il faudra bien se débarrasser. L'expérience de laboratoire est un acte dirigé; elle risque de forcer la nature; elle ne reproduit pas la souffrance humaine, qui, elle, vient toute seule, sans qu'on l'appelle, et pour des causes dont la subtilité, échappe souvent — et échappera longtemps encore — à l'analyse scientifique. C'est en fin de compte la clinique qui doit avoir ce qui aura toujours raison.

Et si mes recherches doivent comporter une morale, c'est bien celle-ci: que la clinique peut trouver en elle-même sa récompense.